

1027787

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

LITERATUR KODICED

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/00660 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 9/00, 15/10 // (C07D 487/04, 239:00, 231:00)

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07378

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 2001 (28.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität: 100 31 584.4 29. Juni 2000 (29.06.2000) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

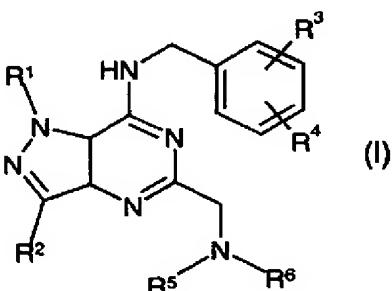
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [CH/DE]; Bardenbergweg 17, 64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, 63322 Rödermark (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE).

(54) Title: 5-AMINOALKYL-PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINES WITH A PHOSPHODIESTERASE V-INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: 5-AMINOALKYL-PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINE MIT PHOSPHODIESTERASE V INHIBIERENDER WIRKUNG

WO 02/00660 A1



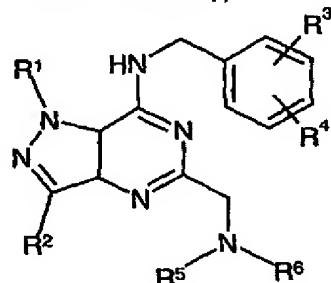
(57) Abstract: The invention relates to 5-aminomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of general formula (I), wherein the radicals R¹ to R⁶ have the meanings given in the text. The compounds demonstrate a phosphodiesterase V-inhibiting effect and can be used for treating diseases of the cardiovascular system and for treating potency disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Aminomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (I), in der die Reste R¹ bis R⁶ die im Text angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung von Potenzstörungen eingesetzt werden.

5-AMINOALKYL-PYRAZOLO (4,3-D) PYRIMIDINE MIT PHOSPHODIESTERASE V INHIBIERENDER WIRKUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Aminoalkyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (I)

5



I

10

in der die Reste R¹ bis R⁶ die im Text angegebene Bedeutung haben, sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als c-GMP-Phosphodiesteraseinhibitor.

15

Substanzen mit c-GMP-Phosphodiesterase-hemmenden Eigenschaften sind seit mehreren Jahren bekannt. Sie dienen bei krankhaft erhöhtem cyclisch-Guanosinmonophosphat (c-GMP)-Spiegel zu dessen Senkung. Durch werden die bei einem erhöhtem c-GMP-Spiegel auftretenden Symptome wie Entzündungshemmung und -verhinderung und Muskelentspannung unterdrückt bzw. verhindert. c-GMP-Phosphodiesterasehemmer kommen insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankheiten sowie von Potenzstörungen zum Einsatz.

25

Es gibt verschiedene Molekül-Verbindungsklassen, die für ihre c-GMP-Phosphodiesterase-hemmenden Eigenschaften bekannt sind.

30

Dies sind zum einem Chinazoline, die beispielsweise in J.Med.Chem.36, Seite 3765 ff (1993) und in J.Med.Chem. 37, Seite 7106 ff. (1994) beschrieben sind.

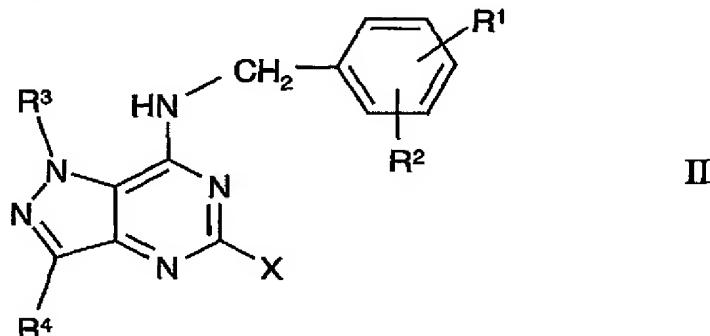
35

Zum anderen eignen sich auch Pyrazolopyrimidinone, die in der WO 94/28902 beschrieben sind. Hier wird auch die Verwendung der Substanzklasse zur Behandlung von Impotenz offenbart.

Die Verwendung von Thieno[2,3-d]pyrimidinen zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen und Impotenz ist in der deutschen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 196 44 228.1 offenbart.

5 Schließlich ist in der deutschen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 199 42 474.8 die Verwendung von Pyrazolo[4,3-d]pyrimidinen mit der allgemeinen Formel

10



15

20

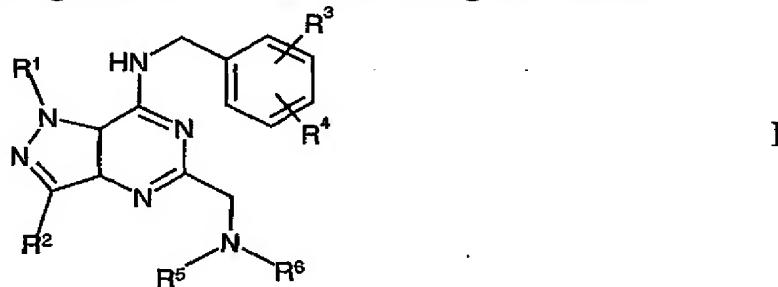
beschrieben. Die Substituenten R¹ bis R⁴ stehen dabei für eine Hydroxygruppe, verschiedene Alkyl-, Alkoxy- oder Halogengruppen oder Wasserstoff. X ist entweder eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkylengruppe mit 5 bis 12 C-Atomen, eine Phenyl- oder Phenylmethylgruppe oder eine lineare oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 10 C-Atomen, in der ein oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, und wobei sämtliche oben für den Substituenten X definierten Gruppen einfach mit einer -COOH-, C(O)O(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(O)NH₂-, -C(O)NH(C₁-C₆-Alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder -CN-Gruppe substituiert sind.

25

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Verbindungen bereitzustellen, die als Arzneimittel verwendet werden, wobei insbesondere eine Verwendung als c-GMP-Phosphodiesteraseinhibitor erwünscht ist. Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Verbindung der Formel

30

35



wobei

R^1, R^2 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe bedeuten,

5

R^3, R^4 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_8 -Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-8-

10

gliedrigen Ring bilden, der neben Kohlenstoffatomen gegebenenfalls ein oder mehrere Sauerstoffatome enthalten kann,

R^5, R^6 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, die mit einer

15

oder mehreren Hydroxyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, Amin-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Nitrilo-, N-Morpholino-, Phenyl-, Benzodioxol- oder Pyridylgruppen substituiert sein kann, oder eine C_4 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an die sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls eines oder mehrere weitere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome enthält und der mit einer oder mehreren C_1 - C_8 -Alkyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, C_1 - C_8 -Alkytol-, C_1 - C_6 -Oligohydroxyalkyl-, Amino- Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, $-SO_2R^7$ - oder $-C(O)R^7$ -Gruppen substituiert ist,

20

25 R^7 eine C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Fluoralkyl-, eine gegebenenfalls durch Alkyl-, Halogen- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

30

Es wurde gefunden, daß die 5-Aminoalkyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der Formel (I) sowie deren physiologisch verträgliche Salze vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

35

Insbesondere zeigen die Moleküle der allgemeinen Formel (I) eine spezifische Inhibierung der c-GMP-Phosphodiesterase. Daher sind diese Verbindungen insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreis-

laufsystems sowie der Behandlung und der Therapie von Potenzstörungen, die in Form von erektiler Dysfunktion auftreten, geeignet.

5 Die Ermittlung der biologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) geschieht beispielsweise nach der Methode, die in der WO 93/06104 beschrieben ist. Dabei wird die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für c-GMP- und c-AMP-Phosphodiesterase durch die Ermittlung der IC₅₀-Werte bestimmt. Der IC₅₀-Wert ist dabei die Konzentration des Inhibitors, die zu einer 50 %-igen Inhibierung der Enzymaktivität benötigt wird. Die dabei verwendeten Phosphodiesterasen können nach bekannten Methoden isoliert werden, die beispielsweise von W.J. Thompson et al. in Biochem. 10, Seiten 311 ff (1971) beschrieben werden. Die Durchführung der Versuche kann etwa nach der modifizierten „batch“-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman, beschrieben in Biochem. 18, Seiten 5228 ff (1979), erfolgen.

10

15

20 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bei der Behandlung und Therapie von Potenzstörungen wurde durch Inhibition der Phenylephedrin-induzierten Kontraktionen in Corpus Cavernosum-Präparationen von Hasen nachgewiesen. Dabei erfolgt der Nachweis der biologischen Aktivität vorteilhafterweise nach der Methode, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, Seiten 1310 bis 1350 (1993) beschrieben wird.

25 Vorteilhafte Resultate konnten erhalten werden, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet wurden, in denen die Reste R¹ bis R⁵ die nachfolgend angegebene Bedeutung haben.

30 Die Reste R¹, R² sind verschieden und ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen oder verzweigten (C₁-C₄)-Alkylgruppen, wobei R¹ insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe und R² insbesondere eine Propyl- oder Butylgruppe ist.

35 Die Reste R³ und R⁴ können gleich oder verschieden sein und befinden sich in den Positionen 3 und 4 des Phenylrings; sie bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte (C₁-C₆)-

Alkylgruppe, eine lineare oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkoxygruppe oder Halogen, oder bilden zusammen eine Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Ethylenoxy-, Methylenoxy- oder Ethylendioxygruppe.

5 Die Reste R⁵ und R⁶ können gleich oder verschieden sein und bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, die unsubstituiert ist oder mit einer oder mehreren Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitril-, Methylamin-, Ethylamin-, Dimethylamin-, Diethylamin-, Pyridyl-, Benzodioxol- oder N-Morpholinogruppen substituiert ist, oder eine
10 Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, oder R⁵, R⁶ bilden mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidinyl- oder Piperazinylring, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxy-, Hydroxycarbonyl-, C₁-C₂-Alkylamin-, -SO₂-R⁷ oder -C(O)-R⁷-Gruppen substituiert ist, wobei R⁷ eine C₁-C₃-Alkyl-, eine C₁-C₃-Fluoralkyl-, eine
15 durch eine oder mehrere Alkyl- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zu Anwendung als Arzneimittel, wobei sowohl Human- als auch Veterinärmedikamente hergestellt werden können.

Bei diesen Anwendungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen häufig in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze eingesetzt. Als solche eignen sich allgemein Metallsalze, beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallsalze, und Ammoniumsalze, beispielsweise von Ammoniak selbst oder von organischen Aminen.

Eine andere, bei den erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugte Form von Salzen sind Säureadditionssalze. Diese lassen sich mit den üblichen, einem Fachmann bekannten Verfahren darstellen, beispielsweise durch Umsetzen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der jeweiligen Säure in einem inerten Lösungsmittel und anschließendem Isolieren des Salzes, beispielsweise durch Eindampfen. Beispiele für Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, sind zum einem anorganische Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäure,

beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren, beispielsweise Orthophosphorsäure, oder Sulfaminsäure.

Zu anderen bilden auch organische Säuren geeignete Salze. Dies sind

5 beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nikotinsäure, iso-Nikotinsäure, Methan- und Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzoisulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, und Laurylschwefelsäure.

10

Zur Verwendung als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren physiologisch unbedenkliche Salze zu geeigneten

15 pharmazeutischen Zubereitungen konfektioniert. Dabei werden sie mit mindestens einem geeigneten Träger oder einem Hilfsstoff, der fest, flüssig oder halbflüssig sein kann, in eine geeignete Dosierungsform gebracht. Solche pharmazeutischen Zubereitungen sind ein weiterer Gegenstand der Erfindung.

20

Als Trägerstoff kommen dabei die üblichen, einem Fachmann bekannten organischen und anorganischen Substanzen in Frage, die je nach der vorgesehenen Applikation, also enteral, parenteral oder topisch, ausgewählt werden. Allgemeine Beispiele für derartige Substanzen sind Wasser,

25 pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate, beispielsweise Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk und Vaseline. Bei der Auswahl der vorstehend erwähnten Trägersubstanzen ist dabei selbstverständlich darauf zu achten, daß diese nicht mit den erfindungsgemäßen Substanzen reagieren.

30

Beispiele für Verabreichungsformen bei der oralen Anwendung, die die erfindungsgemäß bevorzugte Applikationsform darstellt, sind insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte und

35 Tropfen.

Bei der rektalen Anwendung wird insbesondere zurückgegriffen auf Suppositorien, bei der parenteralen Anwendungen werden Lösungen verwendet, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, weiterhin finden auch Suspensionen, Emulsionen und Implantate Verwendung.

5

Beispiele für die topische Anwendung schließen Salben, Cremes und Puder ein.

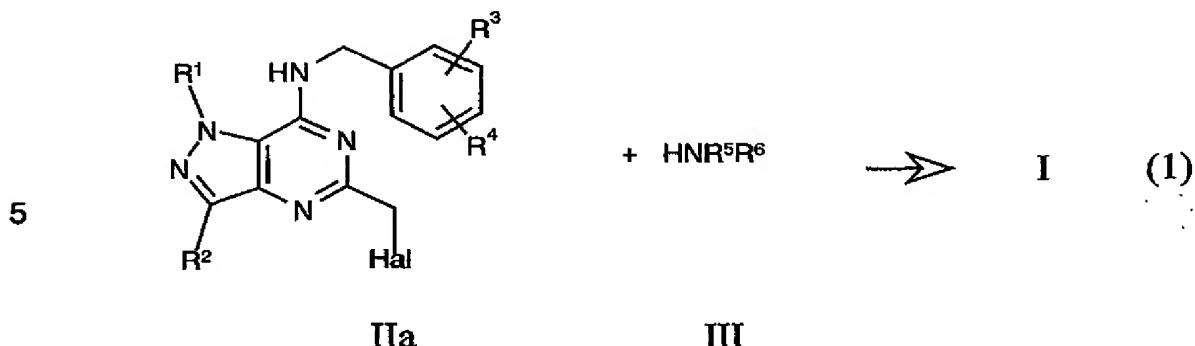
10 Eine andere Möglichkeit besteht darin, die erfindungsgemäßen Verbindungen zu lyophilisieren. Die Lyophilisate können dann beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

15 Die Zubereitungen der erfindungsgemäßen Substanzen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Puffersubstanzen, Farb- und Geschmacksstoffe enthalten. Beispiele für solche Substanzen sind Vitamine.

20 25 Die Dosierungsmenge der erfindungsgemäßen Substanzen liegt vorzugsweise bei Mengen 1 bis 500 mg, insbesondere 5 bis 100 mg pro Dosierungseinheit. Tägliche Dosierungseinheiten sind dabei von 0,02 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Dabei gilt jedoch, daß die individuelle Dosis von Patient zu Patient und auch für jeden einzelnen Patienten stark schwanken kann und von verschiedensten Faktoren abhängt. Solche Faktoren sind beispielsweise die Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, Alter, Körpergewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, Geschlecht, während des Verabreichungszeitraums eingenommene Kost, Verabreichungszeitpunkt sowie Verabreichungsweg, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination sowie die Schwere der jeweiligen Erkrankung.

30

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) werden hergestellt durch Umsetzung des entsprechenden 5-Halogenomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidins der allgemeinen Formel (II a) mit dem entsprechenden Alkylamin der Formel (III), wie dies in der nachfolgenden Gleichung (1) gezeigt ist.



10 In den Formeln (II a) und (III) haben die Substituenten R¹ bis R⁶ die im Zusammenhang mit der Formel (I) angegebene Bedeutung. Hal steht für ein Halogenatom, vorzugsweise für Chlor.

15 Die Umsetzung nach der Gleichung (1) wird dabei bei Temperaturen von -30 bis 150°C, vorzugsweise 0 bis 120 °C, durchgeführt. Die Reaktion kann dabei in Substanz, ohne Verwendung eines Lösungsmittels, durchgeführt werden, oder unter Verwendung eines geeigneten Solvens. Als solche eignen sich generell die üblichen, einem Fachmann bekannten Lösungsmittel. Beispiele sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol und Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Dichlormethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert-Butanol, Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- und monoethylether, Ethylenglycoldimethylether, Ketone wie Aceton und Butanon, Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid, Nitrile wie Acetonitril, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Nitroverbindungen wie Nitromethan und Nitrobenzol, Ester wie Ethylacetat, sowie Gemische der oben genannten Lösungsmittel. Vorzugsweise werden Dimethylformamid und/oder N-Methylpyrrolidon als Solvens verwendet.

30 Nach beendeter Reaktion wird die erhaltene Substanz auf die übliche Weise aufgearbeitet, beispielsweise durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel nach Versetzen mit Wasser und dem üblichen Isolier-

ren der Verbindung, beispielsweise durch Abdestillieren des Lösungsmittels. Generell wird der erhaltene Rückstand zur Reinigung umkristallisiert.

5 Die 5-Halogenomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (II a) lassen sich aus den entsprechenden 4-Chlor-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinen durch Umsetzung mit dem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Benzylamin darstellen. Die Beschreibung einer analogen Reaktion, bei der der Pyrimidinring statt mit einer Halogenomethylfunktion mit einer Gruppe X substituiert ist, wie sie in der oberen Formel (II) 10 definiert wurde, ist in der deutschen Anmeldung Aktenzeichen 199 42 474.8 der Anmelderin beschrieben. Die dort offenbarten Reaktionsbedingungen lassen sich auf die Substanzen der vorliegenden Erfindung übertragen.

15 Die 4-Chlor-pyrazolopyrimidine lassen sich in literaturbekannter Weise erhalten, siehe beispielsweise Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

20 Die Erfindung wird nun in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert. Dabei sind die Temperaturen in °C angegeben, und die Abkürzungen haben die einem Fachmann bekannte Bedeutung. Sämtliche Produkte wurden dabei nach vollendeter Reaktion aufgearbeitet, indem Wasser zugegeben und der pH-Wert der Lösung auf Werte zwischen ca. 2 und 10, je nach erhaltenem Produkt, eingestellt wurde. Anschließend wurde mit 25 Ethylacetat oder Dichlormethan extrahiert, die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation gereinigt.

30 Beispiel 1

35 Eine Lösung von 2 g 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlormethyl-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in 10 ml in DMF wird mit 5 ml 3-Aminopropanol versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene ölige Produkt wird in alkoholischer

- 10 -

HCl gelöst und mit Essigester bis zur Trübung versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol/Essigester umkristallisiert. Man erhält 3,1 g 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids.

5

F. = 207°

Beispiel 2

10 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 4-Piperidinol verwendet wurde.

15 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinolmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.

F. = 206°.

Beispiel 3

20

Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 2-Hydroxyethylamin verwendet wurde.

25

Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.

F. = 201°.

30

Beispiel 4

Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin verwendet wurde.

35

- 11 -

Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Trihydrochlorids erhalten.

5 F. =176°.

Beispiel 5

10 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 3-Methoxypropylamin verwendet wurde.

15 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.
F. =211°.

Beispiel 6

20 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von N,N-Dimethylethylendiamin verwendet wurde.

25 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Trihydrochlorids erhalten.
F. =223°.

30 Analog wurden erhalten:

(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl]-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin

35 5-[(7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-pentan-1-ol

3-[4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-propane-1,2-diol
(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin

5 2-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino]-ethanol
(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl}-amin
(2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino]-hexane-1,2,3,4,5-pentaol

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100g eines Wirkstoffs der Formel (I) und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

25 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel (I) mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

30 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel (I), 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von
35 Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 g eines Wirkstoffes der Formel (I) mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel (I), 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher

10 Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

15 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel (I) werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel H: Ampullen

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel (I) in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

Beispiel I: Inhalations-Spray

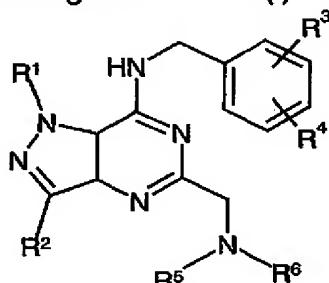
Man löst 14 g Wirkstoff der Formel (I) in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.

35 Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

5



I

10

in der

15

R^1 , R^2 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe bedeuten,

20

R^3 , R^4 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_8 -Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der neben Kohlenstoffatomen gegebenenfalls ein oder mehrere Sauerstoffatome enthalten kann,

25

R^5 , R^6 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, die mit einer oder mehreren Hydroxyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, Amin-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Nitrilo-, N-Morpholino-, Phenyl-, Benzodioxol- oder Pyridylgruppen substituiert sein kann, oder eine C_4 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an die sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls eines oder mehrere weitere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome enthält und der mit einer oder mehreren C_1 - C_8 -Alkyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, C_1 - C_8 -Alkylol-, C_1 - C_6 -Oligohydroxyalkyl-, Amino-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)-amino-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, $-SO_2R^7$ - oder $-C(O)R^7$ -Gruppen substituiert ist,

R^7 eine C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Fluoralkyl-, eine gegebenenfalls durch Alkyl-, Halogen- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

5

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 verschieden und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen oder verzweigten (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, wobei R^1 insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe und R^2 insbesondere eine Propyl- oder Butylgruppe ist,

10

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind, sich in den Positionen 3 und 4 des Phenylrings befinden, unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe, eine lineare oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen eine Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Ethylenoxy-, Methylenoxy- oder Ethylendioxygruppe bilden,

15

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, die unsubstituiert ist oder mit einer oder mehreren Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitril-, Methylamin-, Ethylamin-, Dimethylamin-, Diethylamin-, Pyridyl-, Benzodioxol- oder N-Morpholinogruppen substituiert ist, oder eine Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe bedeuten, oder R^5 , R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidinyl- oder Piperazinylring, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxy-, Hydroxycarbonyl-, C_1 - C_2 -Alkylamin-, $-SO_2-R^7$ oder $-C(O)-R^7$ -Gruppen substituiert ist, bilden, wobei R^7 eine C_1 - C_3 -Alkyl-, eine C_1 - C_3 -Fluoralkyl-, eine durch eine oder mehrere Alkyl- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

20

25

30

35

3. 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-

propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin

5 5-{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino}-pentan-1-ol

10 3-{4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-propane-1,2-diol

15 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin

20 2-{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino}-ethanol

(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin

25 4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinolmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-

30

35

methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin,

5 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin 5-[(7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-pentan-1-ol

10 3-[4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-propane-1,2-diol (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin 2-[(7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-ethyl-amino]-ethanol

15 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl}-amin (2S,3S,4S,5R)-6-[(7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-methyl-amino]-hexane-1,2,3,4,5-pentaol

20 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einer ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur c-GMP-Phosphodiesterasehemmung.

25 7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einer ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Herz-Kreislaufkrankheiten.

30 8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einer ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Potenzstörungen.

35 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-

hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinol-methyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin,

10 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-{{(pyridin-3-ylmethyl)-amino}-methyl}-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin 5-{{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino}-pentan-1-ol

15 3-[4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-propane-1,2-diol (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin

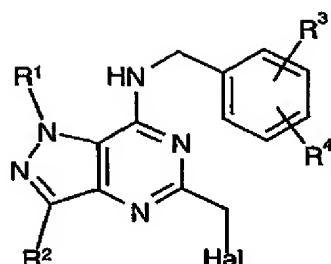
20 2-{{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino}-ethanol (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl}-amin (2S,3S,4S,5R)-6-{{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino}-hexane-1,2,3,4,5-pentaoal

25 oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein 5-Halogenomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin der allgemeinen Formel (IIa)

- 19 -

5



IIa

10

HNR⁵R⁶

III

15

in dem die Substituenten R⁵ und R⁶, die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung haben, umsetzt und die erhaltene Substanz gegebenenfalls reinigt.

20

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihre physiologisch unbedenklichen Salze mit mindestens einem geeigneten Hilfs- oder Trägerstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/07378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
 //((C07D487/04,239:00,231:00))

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 18004 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); JON 15 March 2001 (2001-03-15) * vergl. die Definition von X * the whole document	1-11
Y	WO 99 28325 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 10 June 1999 (1999-06-10) * vergl. die Definition von X * the whole document	1-11
Y	WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30 April 1998 (1998-04-30) * vergl. die Definition von X * the whole document	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 2001

Date of mailing of the international search report

31/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/07378

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CZARNIECKI, M. ET AL.: "Inhibitors of Types I and V Phosphodiesterase : Elevation of cGMP as a Therapeutic Strategy" ANNU. REP. MED. CHEM., vol. 31, 1996, pages 61-70, XP002180272 NEW YORK * siehe S.64, Beisp. 11,12,13,14, S.66, Beisp. 20,21 * the whole document	1-11
Y	EP 0 579 496 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 19 January 1994 (1994-01-19) * vergl. Beisp. 5, 5d, 6, 6b * the whole document	1-11
Y	US 6 001 830 A (KONISHI YOSHITAKA ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) * siehe Beisp. 1, 2-2(3), 2(5), 2(7), 3, 4(1), 4(2), 7(1) und 7(2) * the whole document	1-11
Y	WO 96 16657 A (CAMPBELL SIMON FRASER; PFIZER LTD (GB); PFIZER RES & DEV (IE); PFI) 6 June 1996 (1996-06-06) * siehe Formel II und III in Anspruch 1 * the whole document	1-11
Y	DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYL PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 8, 1996, pages 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 * siehe S.1683, Tab. 1, No. 8, 10, 11 * the whole document	1-11
Y	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 3 January 1990 (1990-01-03) * vergl. die Definition von A in Anspruch 1 * the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte al Application No

PCT/EP 01/07378

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0118004	A 15-03-2001	DE AU WO	19942474 A1 7279300 A 0118004 A2	15-03-2001 10-04-2001 15-03-2001
WO 9928325	A 10-06-1999	DE AU BR CN WO EP HU NO PL SK ZA	19752952 A1 1962599 A 9815409 A 1306534 T 9928325 A1 1036078 A1 0100488 A2 20002702 A 341156 A1 7772000 A3 9810845 A	02-06-1999 16-06-1999 24-10-2000 01-08-2001 10-06-1999 20-09-2000 28-09-2001 26-05-2000 26-03-2001 11-12-2000 26-05-1999
WO 9817668	A 30-04-1998	DE AU AU BR CZ WO EP HU JP NO PL SK US	19644228 A1 726639 B2 4945097 A 9712652 A 9901422 A3 9817668 A1 0934321 A1 9904680 A2 2001502342 T 991951 A 332970 A1 50299 A3 6130223 A	30-04-1998 16-11-2000 15-05-1998 26-10-1999 14-07-1999 30-04-1998 11-08-1999 28-05-2000 20-02-2001 17-06-1999 25-10-1999 13-03-2000 10-10-2000
EP 0579496	A 19-01-1994	CA EP JP JP JP JP US US KR	2100626 A1 0579496 A1 2657760 B2 6192235 A 2923742 B2 8099962 A 5436233 A 5439895 A 191416 B1	16-01-1994 19-01-1994 24-09-1997 12-07-1994 26-07-1999 16-04-1996 25-07-1995 08-08-1995 15-06-1999
US 6001830	A 14-12-1999	US US EP JP	5869486 A 6114338 A 0728759 A1 8269060 A	09-02-1999 05-09-2000 28-08-1996 15-10-1996
WO 9616657	A 06-06-1996	CA WO EP JP JP US	2203389 A1 9616657 A1 0793498 A1 9512835 T 2001048787 A 6100270 A	06-06-1996 06-06-1996 10-09-1997 22-12-1997 20-02-2001 08-08-2000
EP 0349239	A 03-01-1990	AT AU AU DE DE DK	102945 T 614389 B2 3709989 A 68913831 D1 68913831 T2 322889 A	15-04-1994 29-08-1991 04-01-1990 21-04-1994 30-06-1994 02-01-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 01/07378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0349239	A	EP	0349239 A2	03-01-1990
		IE	212989 L	01-01-1990
		JP	2056484 A	26-02-1990
		PT	91042 A ,B	08-02-1990
		US	5075310 A	24-12-1991
		ZA	8904942 A	26-06-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte
s des Aktenzeichen
PCT/EP 01/07378

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/10
//(C07D487/04, 239:00, 231:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. Verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X --	WO 01 18004 A (CHRISTADLER MARIA ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); JON) 15. März 2001 (2001-03-15) * vergl. die Definition von X * das ganze Dokument ---	1-11
Y	WO 99 28325 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 10. Juni 1999 (1999-06-10) * vergl. die Definition von X * das ganze Dokument ---	1-11
Y	WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30. April 1998 (1998-04-30) * vergl. die Definition von X * das ganze Dokument ---	1-11
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
 L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
16. Oktober 2001	31/10/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 01/07378

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beltr. Anspruch Nr.
Y	CZARNIECKI, M. ET AL.: "Inhibitors of Types I and V Phosphodiesterase : Elevation of cGMP as a Therapeutic Strategy" ANNU. REP. MED. CHEM., Bd. 31, 1996, Seiten 61-70, XP002180272 NEW YORK * siehe S.64, Beisp. 11,12,13,14, S.66, Beisp. 20,21 * das ganze Dokument ----	1-11
Y	EP 0 579 496 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 19. Januar 1994 (1994-01-19) * vergl. Beisp. 5, 5d, 6, 6b * das ganze Dokument ----	1-11
Y	US 6 001 830 A (KONISHI YOSHITAKA ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) * siehe Beisp.-1, -2, 2(3), 2(5), 2(7), 3,- 4(1), 4(2), 7(1) und 7(2) * das ganze Dokument ----	1-11
Y	WO 96 16657 A (CAMPBELL SIMON FRASER ;PFIZER LTD (GB); PFIZER RES & DEV (IE); PFI) 6. Juni 1996 (1996-06-06) * siehe Formel II und III in Anspruch 1 * das ganze Dokument ----	1-11
Y	DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYL PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 39, Nr. 8, 1996, Seiten 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 * siehe S.1683, Tab. 1, No. 8, 10, 11 * das ganze Dokument ----	1-11
Y	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 3. Januar 1990 (1990-01-03) * vergl. die Definition von A in Anspruch 1 * das ganze Dokument ----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/07378

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0118004	A	15-03-2001	DE	19942474 A1	15-03-2001
			AU	7279300 A	10-04-2001
			WO	0118004 A2	15-03-2001
WO 9928325	A	10-06-1999	DE	19752952 A1	02-06-1999
			AU	1962599 A	16-06-1999
			BR	9815409 A	24-10-2000
			CN	1306534 T	01-08-2001
			WO	9928325 A1	10-06-1999
			EP	1036078 A1	20-09-2000
			HU	0100488 A2	28-09-2001
			NO	20002702 A	26-05-2000
			PL	341156 A1	26-03-2001
			SK	7772000 A3	11-12-2000
			ZA	9810845 A	26-05-1999
WO 9817668	A	30-04-1998	DE	19644228 A1	30-04-1998
			AU	726639 B2	16-11-2000
			AU	4945097 A	15-05-1998
			BR	9712652 A	26-10-1999
			CZ	9901422 A3	14-07-1999
			WO	9817668 A1	30-04-1998
			EP	0934321 A1	11-08-1999
			HU	9904680 A2	28-05-2000
			JP	2001502342 T	20-02-2001
			NO	991951 A	17-06-1999
			PL	332970 A1	25-10-1999
			SK	50299 A3	13-03-2000
			US	6130223 A	10-10-2000
EP 0579496	A	19-01-1994	CA	2100626 A1	16-01-1994
			EP	0579496 A1	19-01-1994
			JP	2657760 B2	24-09-1997
			JP	6192235 A	12-07-1994
			JP	2923742 B2	26-07-1999
			JP	8099962 A	16-04-1996
			US	5436233 A	25-07-1995
			US	5439895 A	08-08-1995
			KR	191416 B1	15-06-1999
US 6001830	A	14-12-1999	US	5869486 A	09-02-1999
			US	6114338 A	05-09-2000
			EP	0728759 A1	28-08-1996
			JP	8269060 A	15-10-1996
WO 9616657	A	06-06-1996	CA	2203389 A1	06-06-1996
			WO	9616657 A1	06-06-1996
			EP	0793498 A1	10-09-1997
			JP	9512835 T	22-12-1997
			JP	2001048787 A	20-02-2001
			US	6100270 A	08-08-2000
EP 0349239	A	03-01-1990	AT	102945 T	15-04-1994
			AU	614389 B2	29-08-1991
			AU	3709989 A	04-01-1990
			DE	68913831 D1	21-04-1994
			DE	68913831 T2	30-06-1994
			DK	322889 A	02-01-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intell. Aktenzeichen

PCT/EP 01/07378

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0349239	A	EP	0349239 A2	03-01-1990
		IE	212989 L	01-01-1990
		JP	2056484 A	26-02-1990
		PT	91042 A ,B	08-02-1990
		US	5075310 A	24-12-1991
		ZA	8904942 A	26-06-1991